

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成29年11月9日(2017.11.9)

【公表番号】特表2017-500277(P2017-500277A)

【公表日】平成29年1月5日(2017.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2017-001

【出願番号】特願2016-519876(P2016-519876)

【国際特許分類】

C 07 C	43/23	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
C 07 D	213/30	(2006.01)
C 07 D	401/04	(2006.01)
C 07 D	215/14	(2006.01)
C 07 D	311/80	(2006.01)
C 07 D	215/12	(2006.01)
C 07 D	217/14	(2006.01)
C 07 D	215/20	(2006.01)
A 61 K	31/7088	(2006.01)
A 61 K	31/712	(2006.01)
A 61 K	48/00	(2006.01)
A 61 K	31/7125	(2006.01)
A 61 K	47/50	(2017.01)
A 61 K	47/22	(2006.01)
A 61 K	47/14	(2006.01)
C 07 C	59/13	(2006.01)
C 07 C	69/40	(2006.01)
C 07 F	9/09	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)
C 12 N	15/113	(2010.01)

【F I】

C 07 C	43/23	C S P C
A 61 P	43/00	1 1 1
C 07 D	213/30	Z N A
C 07 D	401/04	
C 07 D	215/14	
C 07 D	311/80	
C 07 D	215/12	
C 07 D	217/14	
C 07 D	215/20	
A 61 K	31/7088	
A 61 K	31/712	
A 61 K	48/00	
A 61 K	31/7125	
A 61 K	47/48	
A 61 K	47/22	
A 61 K	47/14	
C 07 C	59/13	
C 07 C	69/40	
C 07 F	9/09	U

C 0 7 F	9/09	K
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 N	15/00	G

【手続補正書】

【提出日】平成29年9月29日(2017.9.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

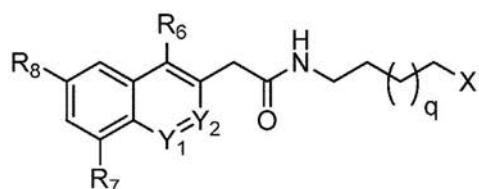
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I b :

【化1】



Ib

(式中:

Xが、H；OH（ここで、前記ヒドロキシル基が、任意選択的に、スクシネートとして官能化されるかまたは固体担体に結合され得る）；ODMT；カルボン酸；RNAi剤の鎖の3'末端；またはRNAi剤の鎖を含む分子の3'末端であり、ここで、前記鎖の3'末端が、ホスフェートまたは修飾されたヌクレオシド間リンカーで終端し、5'から3'の順に：スペーサ、および第2のホスフェートまたは修飾されたヌクレオシド間リンカーをさらに含み；

qが、0、1または2であり；

R₆が、非置換であるかまたはベンゾキシおよび3，4-ジヒドロキシブチルから選択される基で置換されるフェニルであり；

R₇が、水素またはヒドロキシ-エチルであり、ここで、R₇がヒドロキシ-エチルである場合、前記ヒドロキシルは、任意選択的に、スクシネートとして官能化されるかまたは固体担体に結合され得；

R₈が、水素またはメトキシであり；

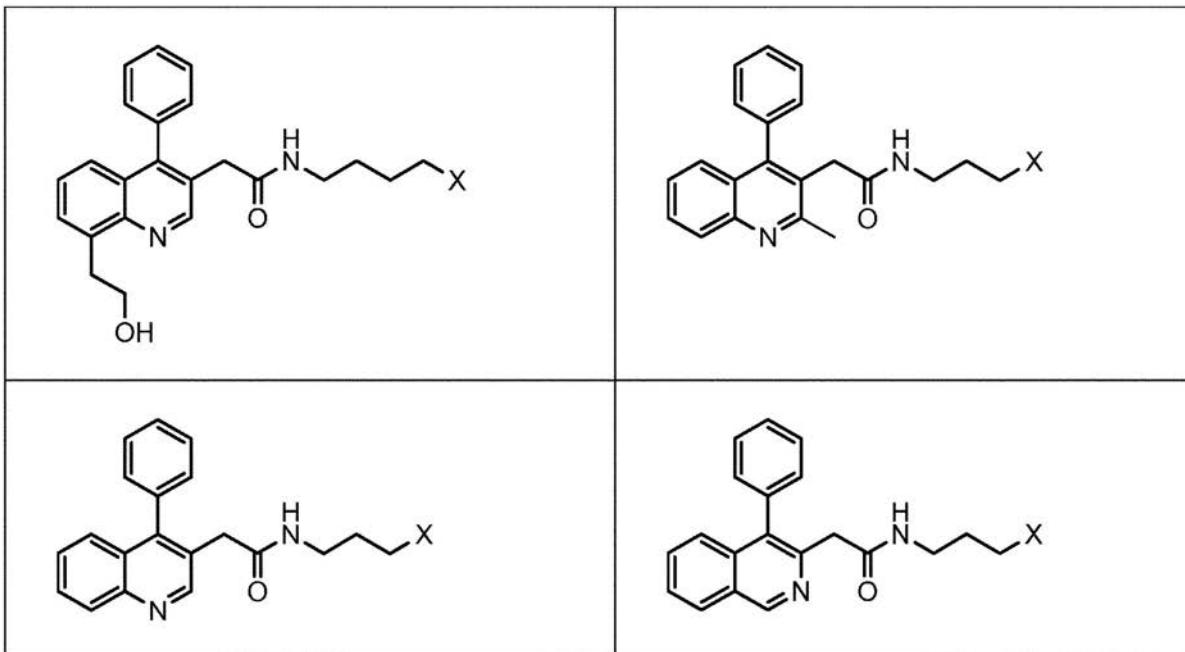
Y₁が、CHまたはNであり；

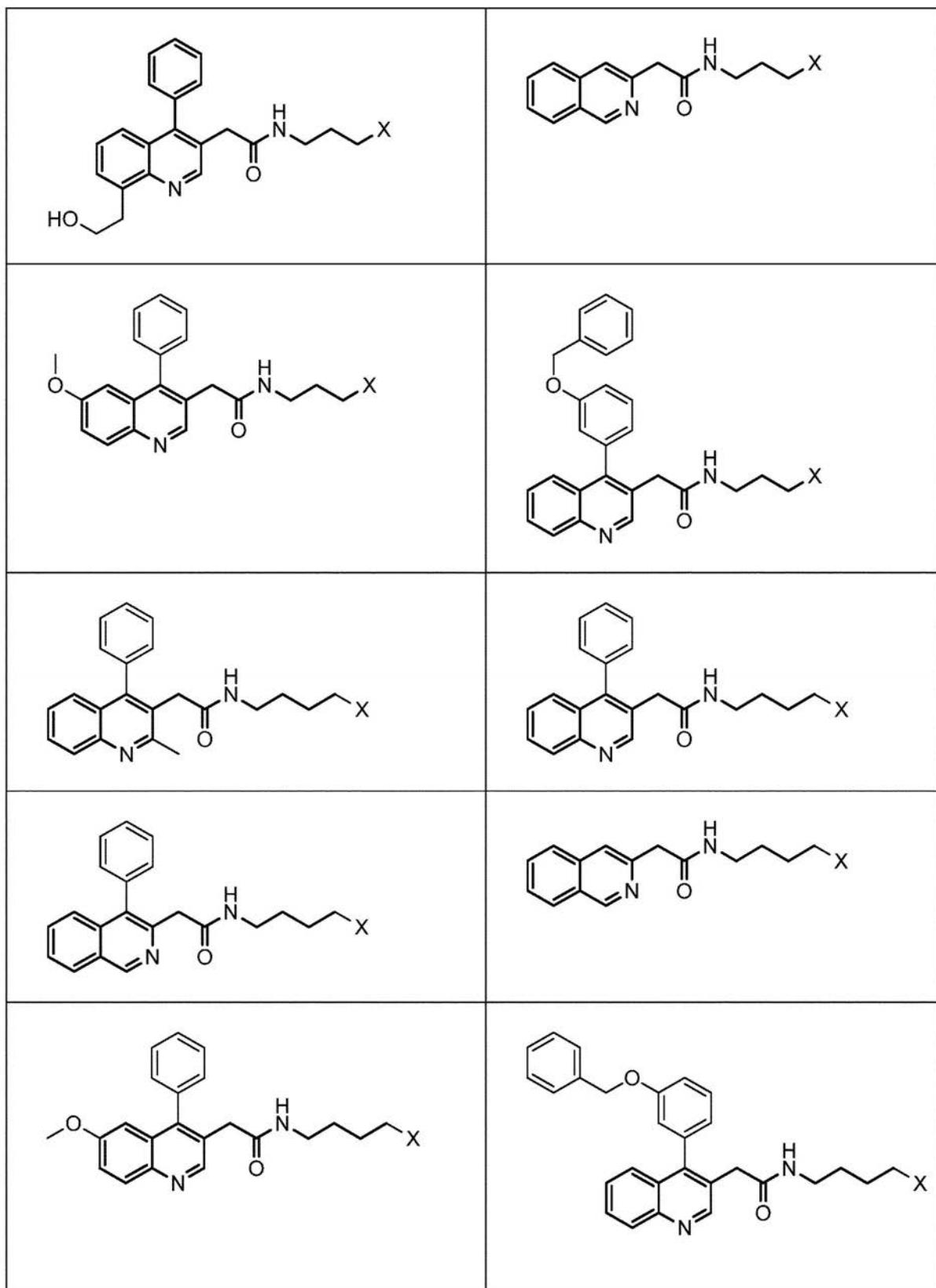
Y₂が、NまたはCR₉であり；ここで、R₉が、水素およびメチルから選択される）の化合物。

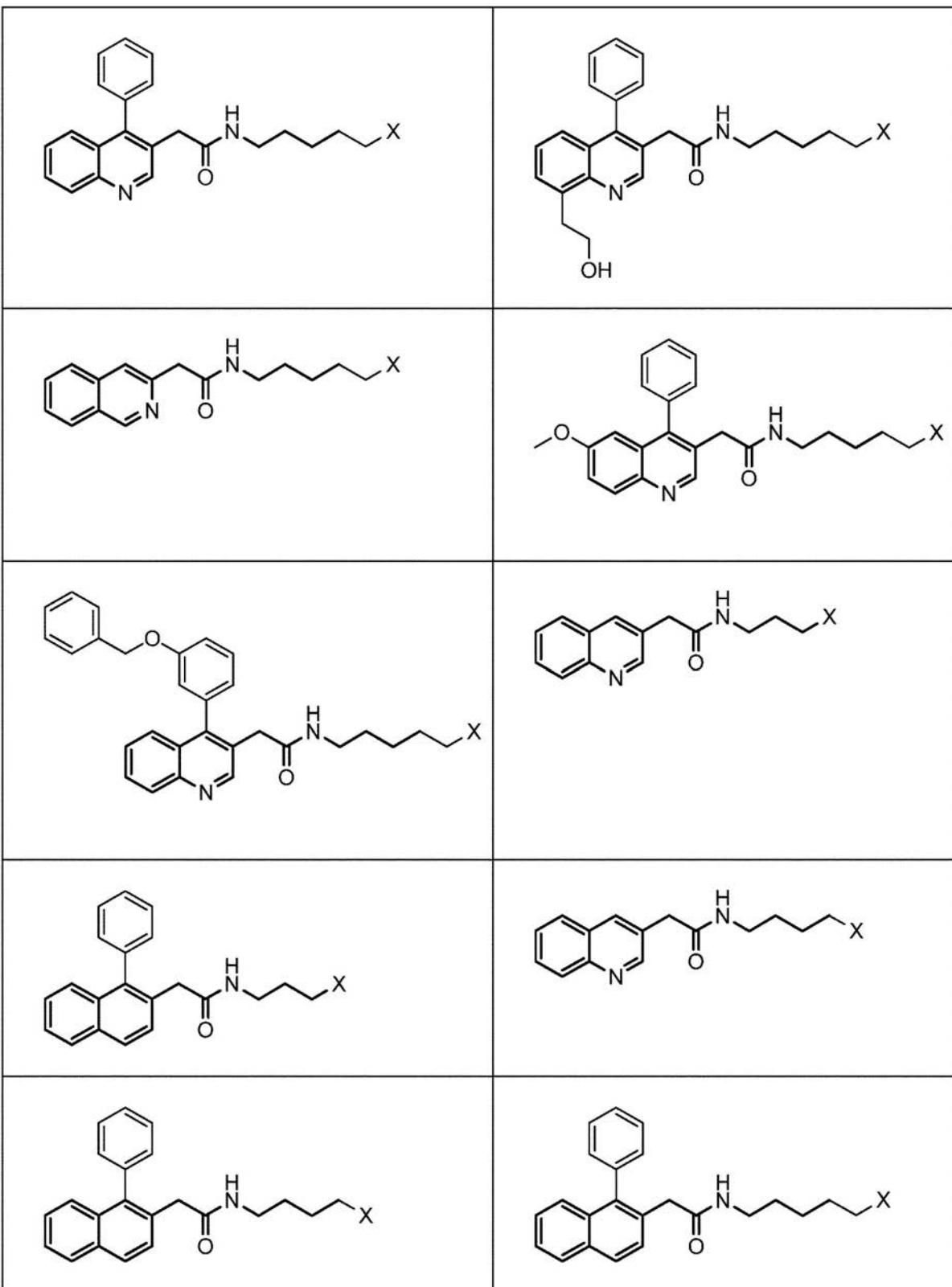
【請求項2】

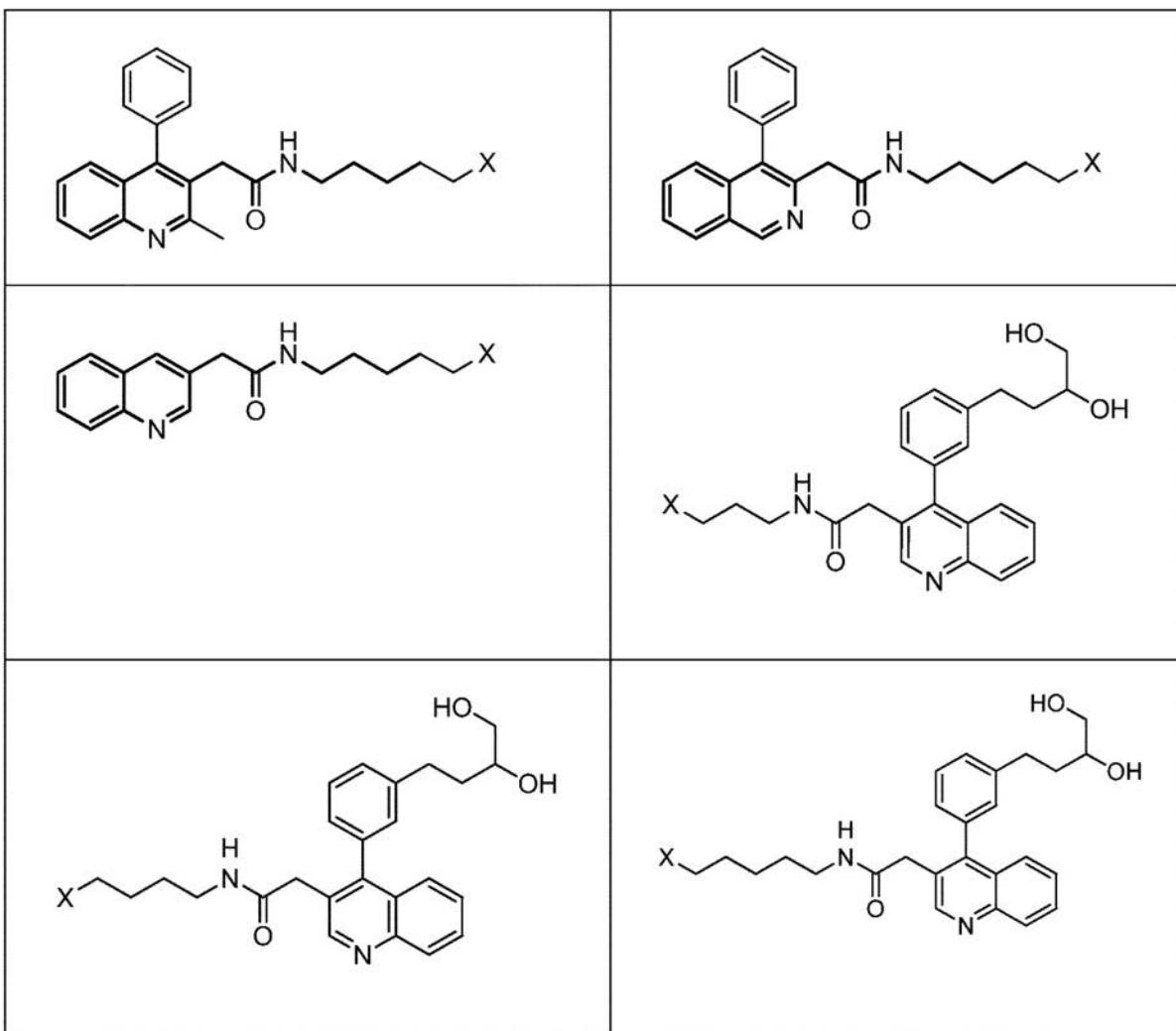
以下のもの：

【化 2】







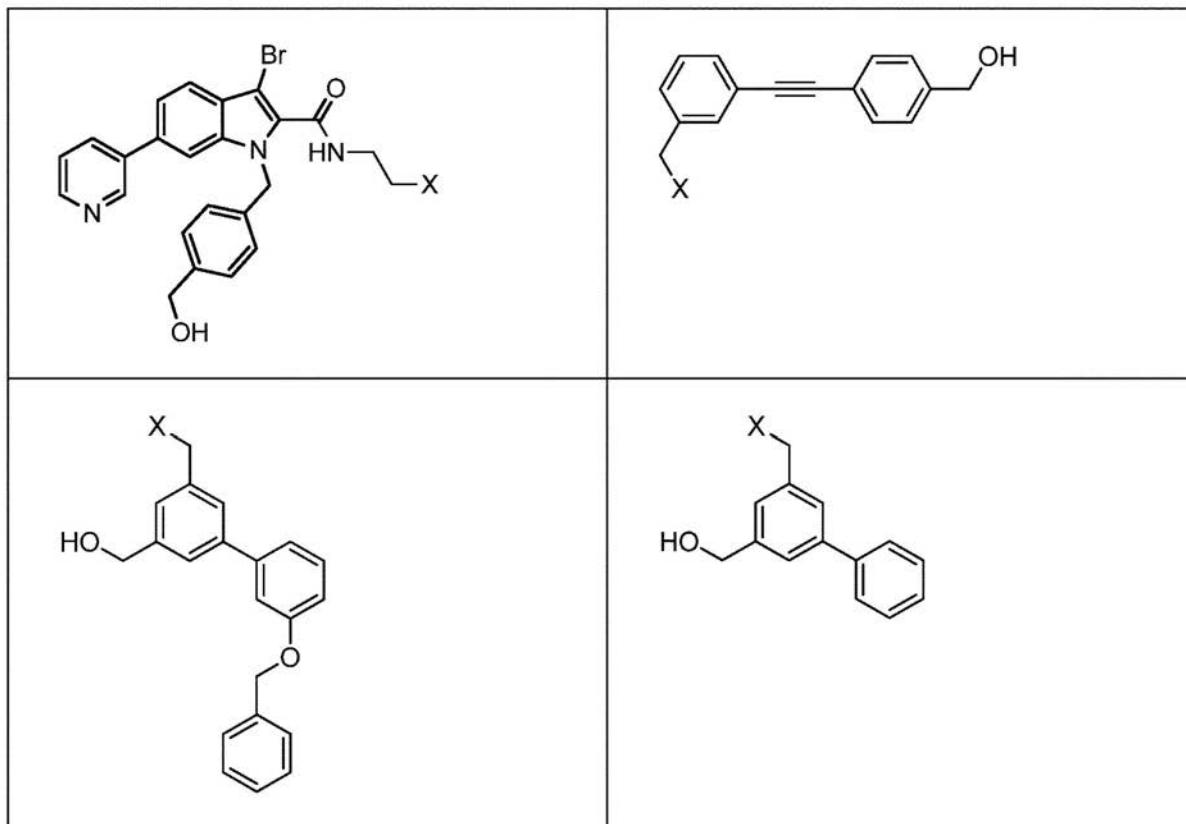


から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

以下のもの：

【化 3】



(式中：

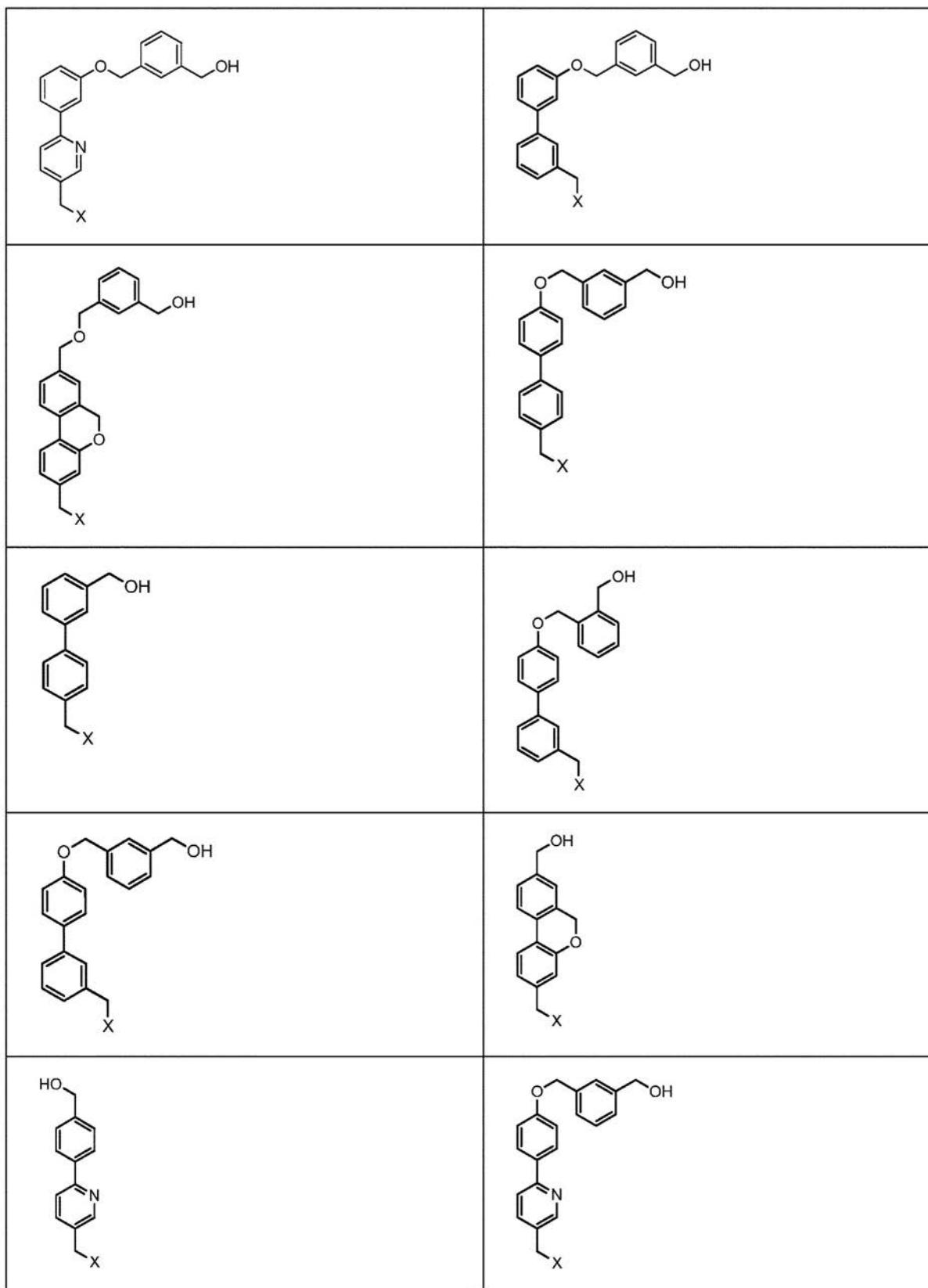
Xが、H；OH（ここで、前記ヒドロキシル基が、任意選択的に、スクシネートとして官能化されるかまたは固体担体に結合され得る）；ODMT；カルボン酸；RNAi剤の鎖の3'末端；またはRNAi剤の鎖を含む分子の3'末端であり、ここで、前記鎖の3'末端が、ホスフェートまたは修飾されたヌクレオシド間リンカーで終端し、5'から3'の順に：スペーサ、および第2のホスフェートまたは修飾されたヌクレオシド間リンカ－をさらに含み、

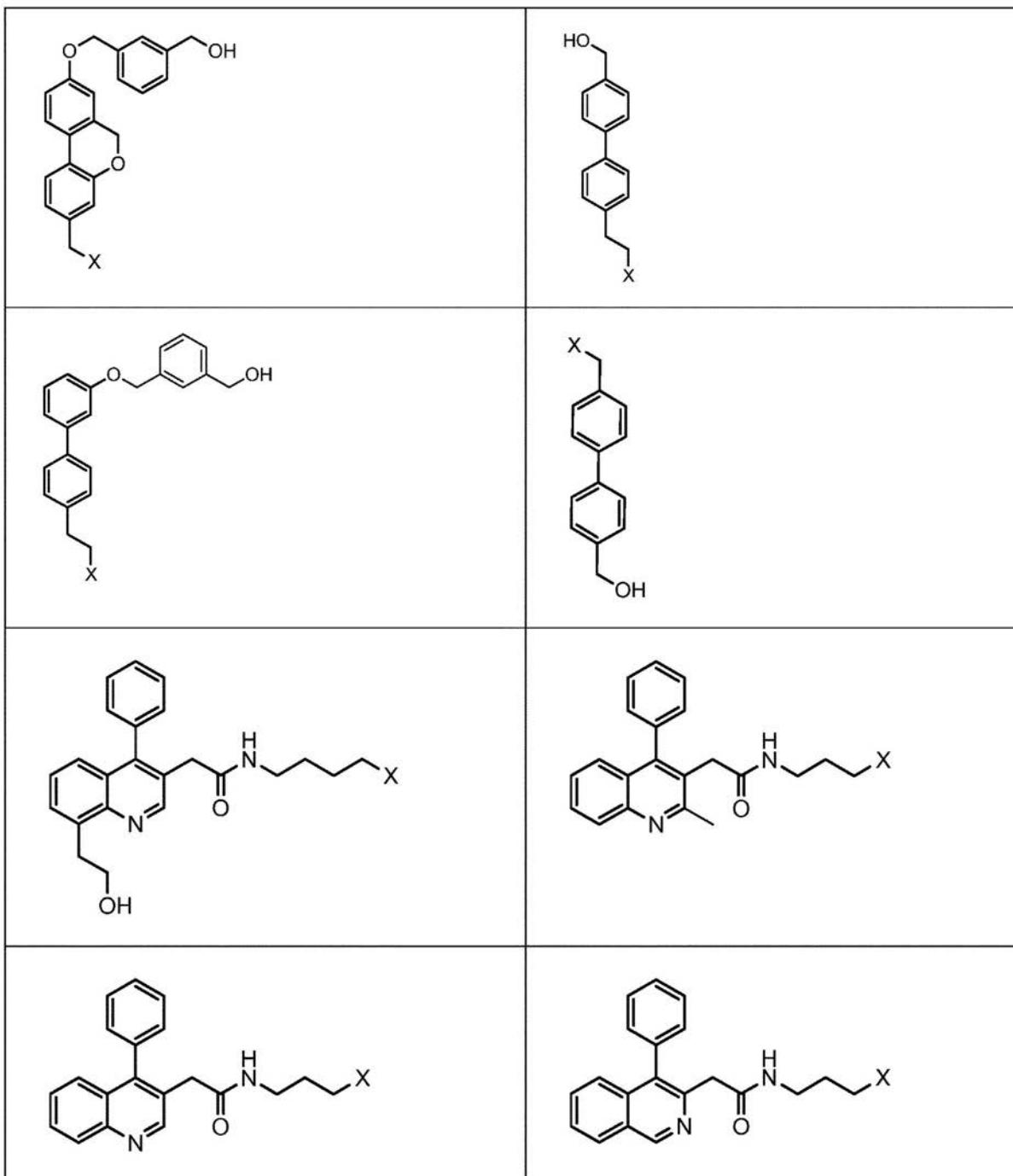
qが、1および2から選択される）
から選択される化合物。

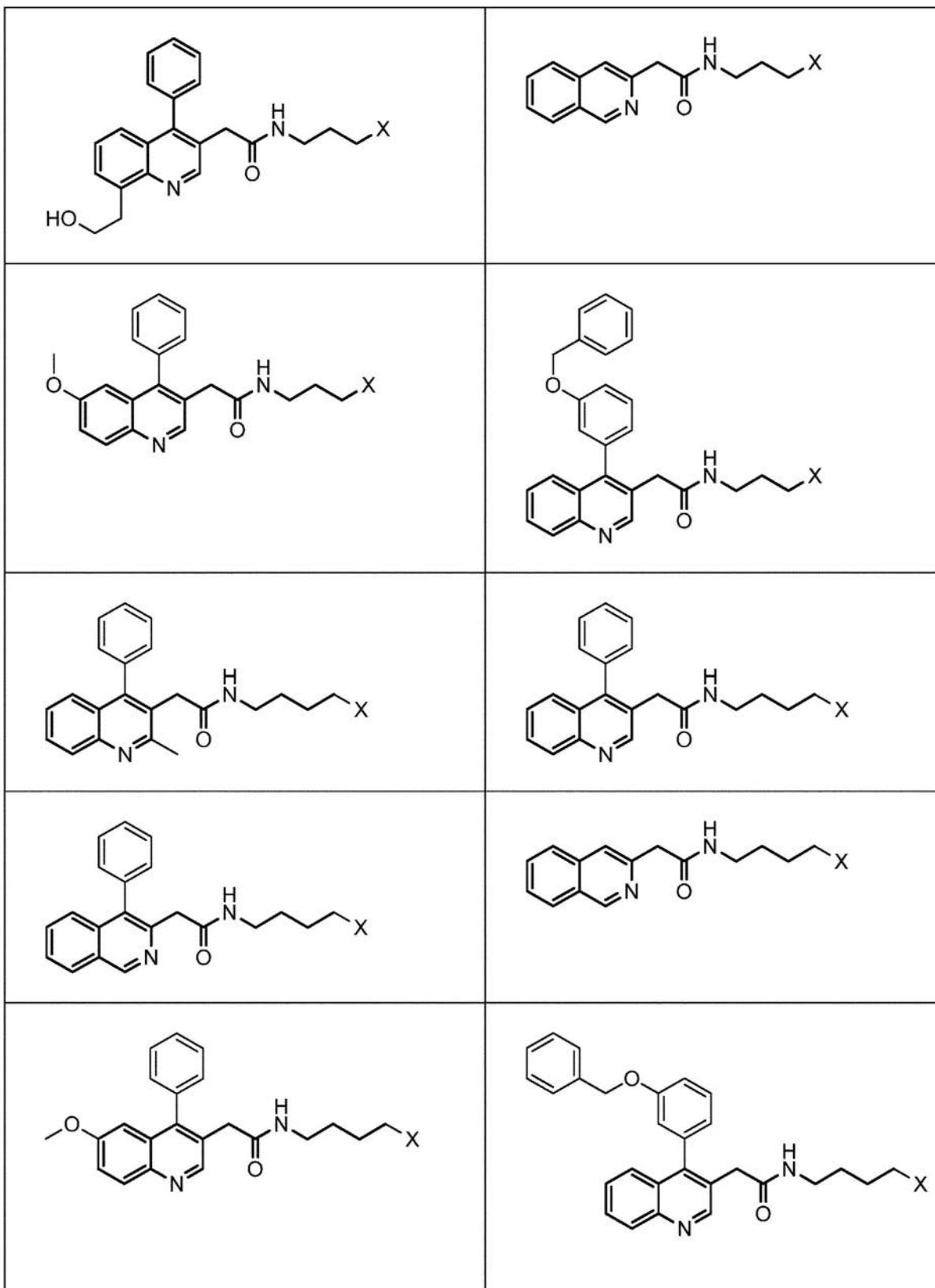
【請求項4】

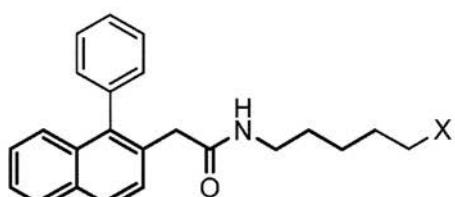
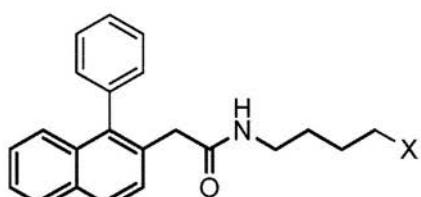
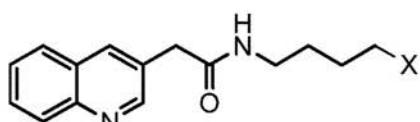
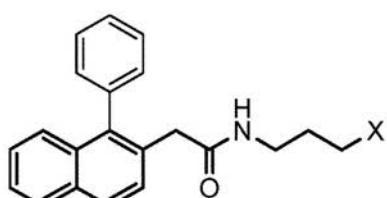
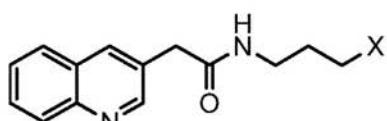
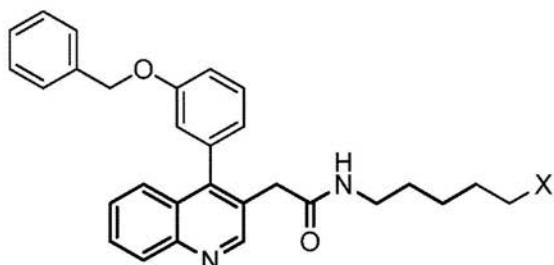
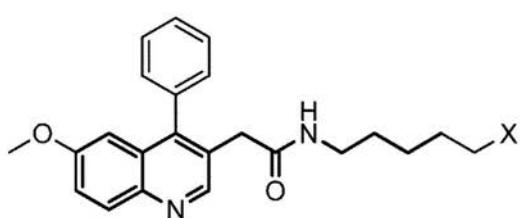
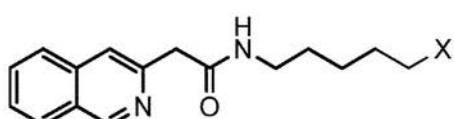
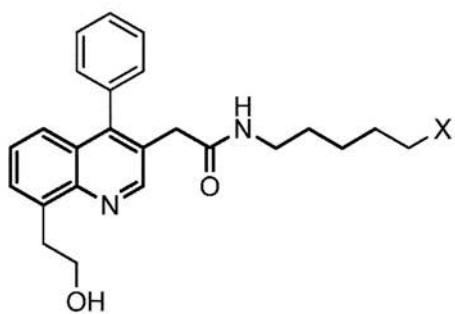
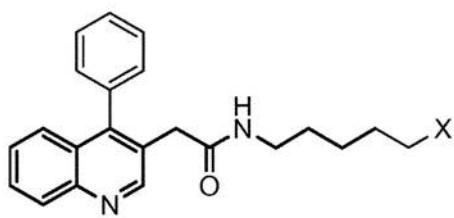
RNAi剤の鎖の3'末端をキャッピングするための方法であって、
前記RNAi剤を、以下のもの：

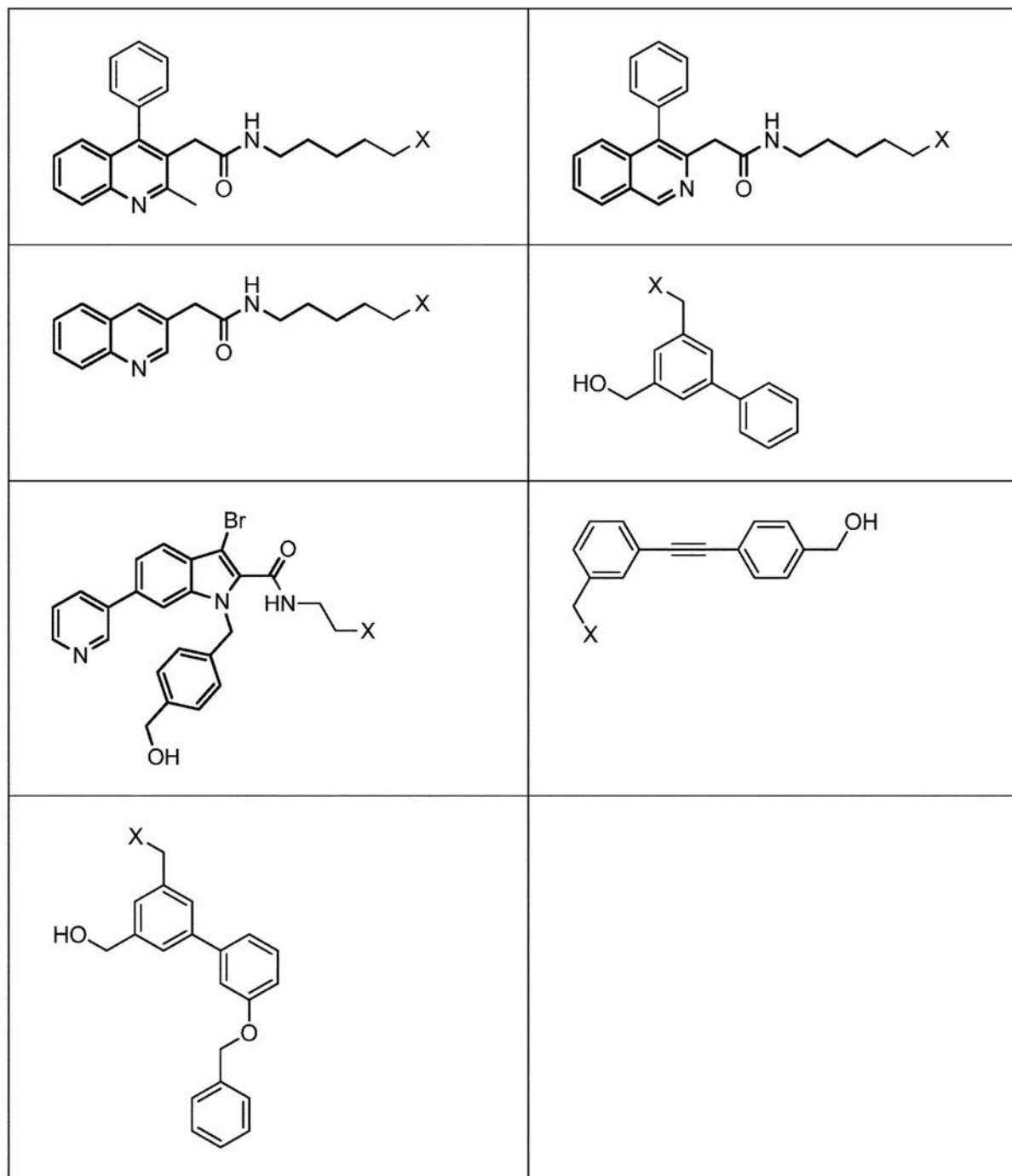
【化 4】











(式中：

Xが、H、OH、ODMTおよびカルボキシレートから選択され、前記ヒドロキシル基が、任意選択的に、スクシネートとして官能化されるかまたは固体担体に結合され得る)から選択される化合物と反応させる工程と；

固相合成法を用いて、XをRNAi剤の鎖で置換する工程；または
固体担体上にRNAi剤鎖を構築する工程と；
前記鎖を前記化合物と反応させる工程と、
前記固体担体から前記RNAi剤鎖を切断する工程と
を含む方法。

【請求項5】

第1の鎖および第2の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、少なくとも1つの鎖

の 3' 末端が、 3' 末端キャップを含み、 前記 3' 末端キャップが、 請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物であり、 X が、 前記第 1 または第 2 の鎖である組成物。

【請求項 6】

前記 RNA i 剤の第 1 および / または第 2 の鎖が、 約 49 ヌクレオチド長以下である、 請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記 RNA i 剤の第 1 および / または第 2 の鎖が、 約 30 ヌクレオチド長以下である、 請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記第 1 および / または第 2 の鎖が、 18 または 19 ヌクレオチド長である、 請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記第 1 の鎖が、 アンチセンス鎖であり、 18 または 19 ヌクレオチド長である、 請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記 RNA i 剤が、 1 つまたは 2 つの平滑末端を有する、 請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記 RNA i 剤が、 少なくとも 1 つの 5' 末端または 3' 末端にオーバーハングを含む、 請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記 RNA i 剤が、 少なくとも 1 つの 5' 末端または 3' 末端に 1 ~ 6 つのヌクレオチドオーバーハングを含む、 請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記 RNA i 剤が、 スペーサを含む、 請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記スペーサがリビトールである、 請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記スペーサが、 リビトール、 2' - デオキシ - リビトール、 ジリビトール、 2' - メトキシエトキシ - リビトール (2' - M O E を有するリビトール) 、 C 3 、 C 4 、 C 5 、 C 6 、 または 4 - メトキシブタン - 1 , 3 - ジオールである、 請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記 RNA i 剤の少なくとも 1 つのヌクレオチドが修飾される、 請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドが、 2' アルコキシリボヌクレオチド、 2' アルコキシリアルコキシリボヌクレオチド、 または 2' - フルオロリボヌクレオチドの中から選択される、 請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

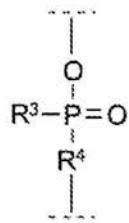
前記少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドが、 2' - O M e 、 2' - M O E および 2' - H から選択される、 請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 19】

1 つまたは複数のヌクレオチドが、 修飾され、 または DNA であり、 またはペプチド核酸 (P N A) 、 ロックド核酸 (L N A) 、 モルホリノヌクレオチド、 トレオース核酸 (T N A) 、 グリコール核酸 (G N A) 、 アラビノース核酸 (A N A) 、 2' - フルオロアラビノース核酸 (F A N A) 、 シクロヘキセン核酸 (C e N A) 、 無水ヘキシトール核酸 (H N A) 、 および / またはアンロックド核酸 (U N A) によって置換され； および / または少なくとも 1 つのヌクレオチドが、 修飾されたヌクレオシド間リンカー (例えば、 ここで、 ヌクレオチドの少なくとも 1 つのホスフェートが、 修飾されたヌクレオシド間リンカーによって置換される) を含み、 ここで、 前記修飾されたヌクレオシド間リンカーが、 ホ

スホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロアミデート、ボラノホスホノエート、アミドリンカー、および式(Ⅰ)

【化5】



(式中、R³が、O⁻、S⁻、NH₂、BH₃、CH₃、C_{1～6}アルキル、C_{6～10}アリール、C_{1～6}アルコキシおよびC_{6～10}アリール-オキシから選択され、ここで、C_{1～6}アルキルおよびC_{6～10}アリールが、非置換であるか、または任意選択的に、ハロ、ヒドロキシルおよびNH₂から独立して選択される1～3つの基で独立して置換され；R⁴が、O、S、NH、またはCH₂から選択される)

の化合物から選択される、請求項5に記載の組成物。

【請求項20】

前記第1および/または第2の鎖の3'末端における最初の2つの塩基対合ヌクレオチドが修飾される、請求項5に記載の組成物。

【請求項21】

前記第1および/または第2の鎖の3'末端における最初の2つの塩基対合ヌクレオチドが2'-MOEである、請求項5に記載の組成物。

【請求項22】

前記第1および/または第2の鎖の3'末端ホスフェートが、修飾されたヌクレオシド間リンカーによって置換される、請求項5に記載の組成物。

【請求項23】

第1および/または前記第2の鎖が、センス鎖によって仲介されるRNA干渉の量を減少させる5'末端キャップを含むセンス鎖である、請求項5に記載の組成物。

【請求項24】

前記センス鎖が、選択される5'末端キャップ：5'ホスフェートまたは5'-OHを含まないヌクレオチド；5'ホスフェートまたは5'-OHを含まず、また2'-OMEまたは2'-MOE修飾を含むヌクレオチド；5'-デオキシ-2'-O-メチル修飾；5'-OME-dT；dT；および5'-OTr-dTを含む、請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

第1の鎖および第2の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、少なくとも1つの鎖の3'末端が、ホスフェートまたは修飾されたヌクレオシド間リンカーで終端し、3'末端キャップをさらに含み、前記3'末端キャップが、式IaまたはIbの化合物または本明細書における任意の表からの化合物から選択され、Xが、前記第1または第2の鎖、または本明細書に開示される任意の3'末端キャップであり；ここで：(a)前記第1および/または第2の鎖が、49-merr以下であり、約30ヌクレオチド長以下であり、19ヌクレオチド長、または15～49ヌクレオチド長であり；(b)任意選択的に、前記RNAi剤が、1つまたは2つの平滑末端を有し、または前記RNAi剤が、少なくとも1つの5'末端または3'末端に、オーバーハング、任意選択的に、1～6つのヌクレオチドオーバーハングを含み；(c)任意選択的に、一方または両方の鎖がRNAであり、または任意選択的に、前記RNAi剤の少なくとも1つのヌクレオチドが修飾され、任意選択的に、前記少なくとも1つの修飾ヌクレオチドが、2'アルコキシリボヌクレオチド、2'アルコキシアルコキシリボヌクレオチド、または2'-フルオロリボヌクレオチドの中から選択され、任意選択的に、前記少なくとも1つの修飾ヌクレオチドが、2'-O

M e、2' - M O E および 2' - H から選択され；任意選択的に、前記第1および／または第2の鎖の3'末端における最初の2つの塩基対合ヌクレオチドが修飾され、任意選択的に、前記第1および／または第2の鎖の3'末端における最初の2つの塩基対合ヌクレオチドが2' - M O E であり；任意選択的に、1つまたは複数のヌクレオチドが、修飾され、またはDNAであり、またはペプチド核酸(PNA)、ロックド核酸(LNA)、モルホリノヌクレオチド、トレオース核酸(TNA)、グリコール核酸(GNA)、アラビノース核酸(ANA)、2' - フルオロアラビノース核酸(FANA)、シクロヘキセン核酸(CeNA)、無水ヘキシトール核酸(HNA)、および／またはアンロックド核酸(UNA)によって置換され；(d)少なくとも1つのヌクレオチドが、修飾されたヌクレオシド間リンカーを含み、ここで、前記修飾されたヌクレオシド間リンカーが、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロアミデート、ボラノホスホノエート、アミドリンカー、および式(I)の化合物から選択され；任意選択的に、前記第1および／または第2の鎖の3'末端ホスフェートが、修飾されたヌクレオシド間リンカーによって置換され；および／または(e)任意選択的に、前記第1または第2の鎖が、センス鎖によって仲介されるRNA干渉の量を減少させる5'末端キャップを含むセンス鎖であり、任意選択的に、前記5'末端キャップが、5'ホスフェートまたは5' - OHを含まないヌクレオチドから選択され；5'ホスフェートまたは5' - OHを含まず、また2' - OM eまたは2' - M O E 修飾を含むヌクレオチド；5' - デオキシ-2' - O - メチル修飾；5' - O M E - d T；d d T；および5' - O T r - d Tである組成物。

【請求項26】

第1の鎖および第2の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、少なくとも1つの鎖の3'末端が、ホスフェートまたは修飾されたヌクレオシド間リンカーで終端し、5'から3'の順に：スペーサ、第2のホスフェートまたは修飾されたヌクレオシド間リンカー、および3'末端キャップをさらに含み、前記3'末端キャップが、本明細書に開示される任意の3'末端キャップであり、または式IaまたはIbの化合物または本明細書における任意の表からの化合物から選択され、Xが、ホスフェートまたは修飾されたヌクレオシド間リンカーで終端し、5'から3'の順に：スペーサ、第2のホスフェートまたは修飾されたヌクレオシド間リンカーをさらに含む前記第1または第2の鎖であり；ここで：(a)前記第1および／または第2の鎖が、49 - m e r 以下であり、約30ヌクレオチド長以下であり、19ヌクレオチド長、または15～49ヌクレオチド長であり；(b)任意選択的に、前記RNAi剤が、1つまたは2つの平滑末端を有し、または前記RNAi剤が、少なくとも1つの5'末端または3'末端に、オーバーハング、任意選択的に、1～6つのヌクレオチドオーバーハングを含み；(c)任意選択的に、一方または両方の鎖がRNAであり、または任意選択的に、前記RNAi剤の少なくとも1つのヌクレオチドが修飾され、任意選択的に、前記少なくとも1つの修飾ヌクレオチドが、2'アルコキシリボヌクレオチド、2'アルコキシリボヌクレオチド、または2' - フルオロリボヌクレオチドの中から選択され、任意選択的に、前記少なくとも1つの修飾ヌクレオチドが、2' - O M e、2' - M O E および 2' - H から選択され；任意選択的に、前記第1および／または第2の鎖の3'末端における最初の2つの塩基対合ヌクレオチドが修飾され、任意選択的に、前記第1および／または第2の鎖の3'末端における最初の2つの塩基対合ヌクレオチドが2' - M O E であり；任意選択的に、1つまたは複数のヌクレオチドが、修飾され、またはDNAであり、またはペプチド核酸(PNA)、ロックド核酸(LNA)、モルホリノヌクレオチド、トレオース核酸(TNA)、グリコール核酸(GNA)、アラビノース核酸(ANA)、2' - フルオロアラビノース核酸(FANA)、シクロヘキセン核酸(CeNA)、無水ヘキシトール核酸(HNA)、および／またはアンロックド核酸(UNA)によって置換され；(d)前記スペーサが、リビトール、2' - デオキシ-リビトール、ジリビトール、2' - メトキシエトキシ-リビトール(2' - M O E を有するリビトール)、C3、C4、C5、C6、または4 - メトキシブタン-1,3 - ジオールであり；(e)少なくとも1つのヌクレオチドが、修飾されたヌクレオシド間リンカーを含み、ここで、前記修飾されたヌクレオシド間リンカーが、ホスホロ

チオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロアミデート、ボラノホスホノエート、アミドリンカー、および式(I)の化合物から選択され；任意選択的に、前記第1および／または第2の鎖の3'末端ホスフェートが、修飾されたヌクレオシド間リンカーによって置換され；および／または(f)任意選択的に、前記第1または第2の鎖が、センス鎖によって仲介されるRNA干渉の量を減少させる5'末端キャップを含むセンス鎖であり、任意選択的に、前記5'末端キャップが、5'ホスフェートまたは5'-OHを含まないヌクレオチドから選択され；5'ホスフェートまたは5'-OHを含まず、また2'-OMEまたは2'-MOE修飾を含むヌクレオチド；5'-デオキシ-2'-O-メチル修飾；5'-OME-dT；dT；および5'-OTr-dTである組成物。

【請求項27】

請求項22に記載のRNAi剤と、薬学的に許容できる担体とを含む組成物。

【請求項28】

薬剤として使用するための、請求項22に記載のRNAi剤と、薬学的に許容できる担体とを含む組成物。

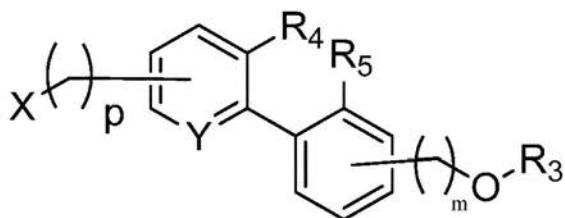
【請求項29】

細胞内の標的遺伝子のレベルおよび／または活性を阻害するかまたは低下させるための方法であって、請求項22に記載の1つまたは複数のRNAi剤を前記細胞内に導入する工程を含む方法。

【請求項30】

式Ia：

【化6】



Ia

(式中：

Xが、H；OH（ここで、前記ヒドロキシル基が、任意選択的に、スクシネートとして官能化されるかまたは固体担体に結合され得る）；ODMT；カルボン酸；RNAi剤の鎖の3'末端；またはRNAi剤の鎖を含む分子の3'末端であり、ここで、前記鎖の3'末端が、ホスフェートまたは修飾されたヌクレオシド間リンカーで終端し、5'から3'の順に：スペーサ、および第2のホスフェートまたは修飾されたヌクレオシド間リンカーをさらに含み；

Yが、CHまたはNであり；

mが、0または1であり；

pが、1、2または3であり；

R₃が、水素、2-(ヒドロキシ-メチル)-ベンジル、3-(ヒドロキシ-メチル)-ベンジル、スクシネート、または固体担体であり；

ここで、(CH₂)_m-O-R₃部分が、3位または4位でフェニル環に結合され；

R₄が水素であり；

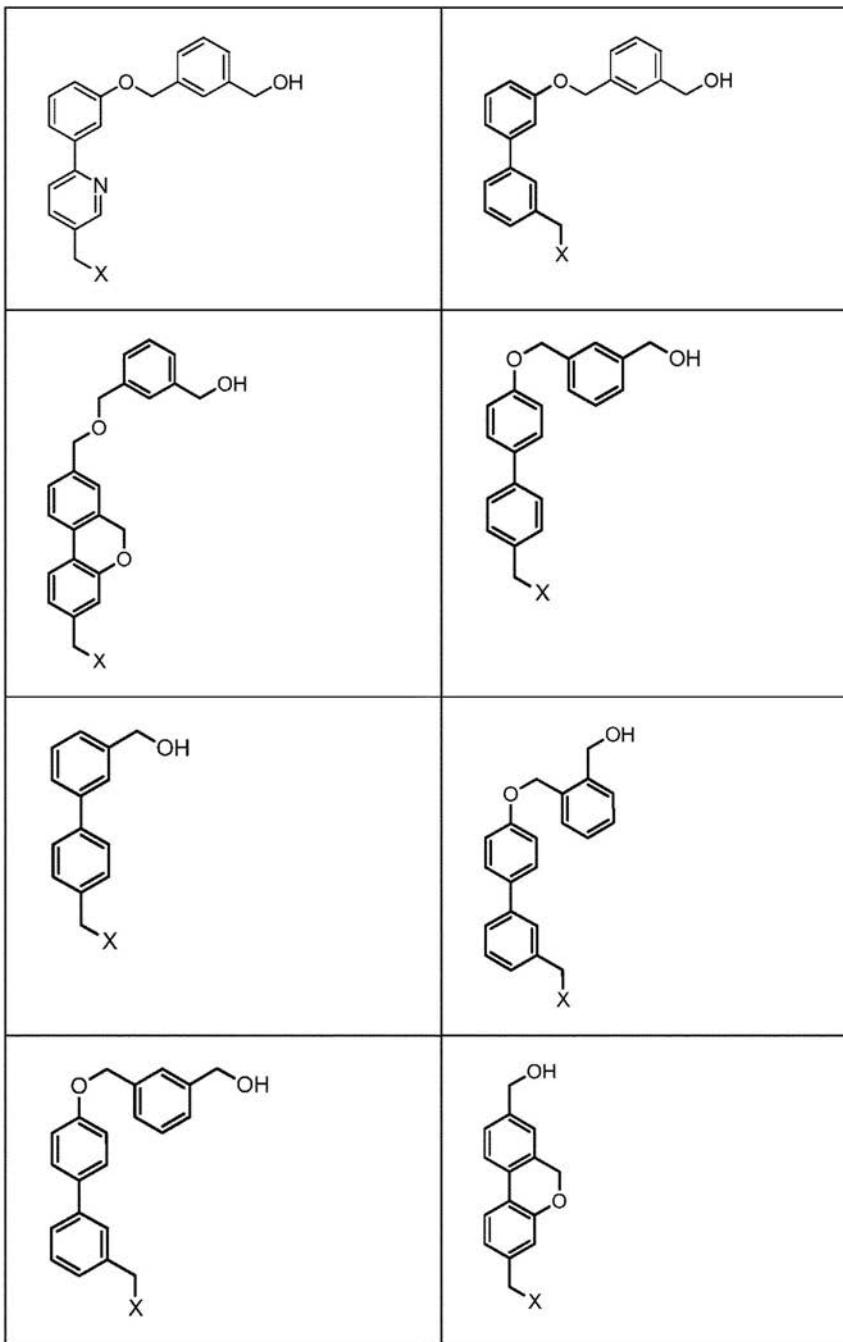
R₅が水素であり；または

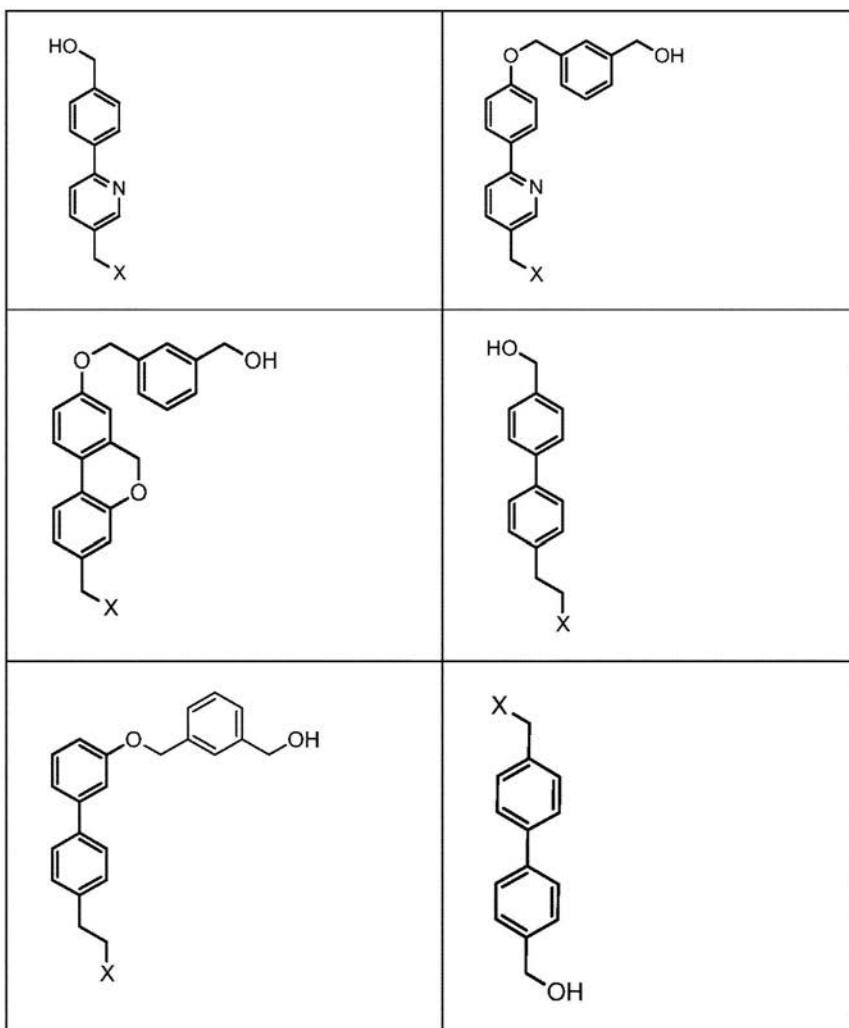
R₄およびR₅が、R₄およびR₅が結合されるフェニル環と一緒に、6H-ベンゾ[c]クロメンを形成する）の化合物。

【請求項 31】

以下のもの：

【化 7】





から選択される、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

X が、H、OH、ODMT またはカルボキシレートであり、前記ヒドロキシル基が、任意選択的に、スクシネートとして官能化されるかまたは固体担体に結合され得；R₃ が、水素、2 - (ヒドロキシ - メチル) - ベンジル、3 - (ヒドロキシ - メチル) - ベンジル、スクシネート、または固体担体である、請求項 30 に記載の式 I a の化合物。